



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2768484 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.11.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.24
(86)	European Application Nr.	12841616.1
(86)	European Filing Date	2012.10.15
(87)	The European Application's Publication Date	2014.08.27
(30)	Priority	2011.10.21, US, 201161550047 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Jazz Pharmaceuticals Research LLC, 3170 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304, USA
(72)	Inventor	CABRAL-LILLY, Donna, 220 King George Road, Pennington, NJ 08534, USA MAYER, Lawrence, 2416 Carmaria Court, North Vancouver, BC V7J 3M4, Canada TARDI, Paul, 16348 60th Avenue, Surrey, British Columbia V3S 1S4, Canada WATKINS, David, 185 Shady Hill Drive, East Greenwich, RI 02818, USA ZENG, Yi, 287 Hazlitt Way, Somerset, NJ 08873, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **LYOPHILIZED LIPOSOMES**

(56) References
Cited: WO-A1-97/29782
 WO-A2-2011/092708
 US-A- 5 578 320
 US-A1- 2004 247 660
 US-A1- 2006 110 441
 US-A1- 2011 002 982
 US-B2- 8 022 279

Vijay Joguparthi ET AL: "Liposome Transport of Hydrophobic Drugs: Gel Phase Lipid Bilayer Permeability and Partitioning of the Lactone Form of a Hydrophobic Camptothecin, DB-67", Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 97, no. 1, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 400-420, XP55501426, US ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/jps.21125

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Lyofilisert gel-fase liposomal sammensetning, hvilken sammensetning består av:
 - (a) gelfase-liposomer som utviser en smeltefasetemperatur (T_c) på minst 37 °C, hvor liposommembranen til nevnte liposomer ikke omfatter mer enn 20 mol% kolesterol og omfatter minst 1 mol% av en fosfatidylglyserol (PG) eller en fosfatidylinositol (PI) eller begge deler, og hvor minst to terapeutiske og / eller diagnostiske midler er stabilt assosiert med liposomene; og
 - (b) en kryoprotektant eksternt til nevnte liposomer; hvor nevnte liposomer i det vesentlige ikke inneholder intern kryoprotektant, og hvor, når nevnte gelfase-liposomale sammensetning rekonstitueres i en farmasøytisk bærer, opprettholdes liposomens gjennomsnittsdiameter, hvorved gjennomsnittsdiameteren ikke øker mer enn 50% på en volumvekt basis sammenlignet med nevnte sammensetning før lyofilisering, og nevnte midler blir beholdt i liposomene.
2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor nevnte liposommembran er sammensatt av distearoylfosfatidylkolin (DSPC), distearoylfosfatidylglyserol (DSPG) og kolesterol (CHOL).
3. Sammensetning ifølge krav 2, hvor liposommembranen er sammensatt av 50-80 mol% DSPC, 1-20 mol% DSPG og 1-20 mol% CHOL.
4. Sammensetning ifølge krav 2, hvor liposommembranen er sammensatt av DSPC, DSPG og CHOL i et molforhold på 7:2:1, og liposomene inneholder ingen intern kryoprotektant.
5. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor midlene er antineoplastiske midler.
6. Sammensetning ifølge krav 2, hvor liposommembranen er sammensatt av DSPC, DSPG og CHOL i et molforhold på 7:2:1 og hvor (i) de antineoplastiske midlene daunorubicin og cytarabin er innkapslet i nevnte liposomer i et molforhold på 1:5; eller (ii) de antineoplastiske midlene irinotecan og floxuridin er innkapslet i liposomene i et molforhold på 1:1.

7. Sammensetning ifølge krav 1, hvor midler som er innkapslet i nevnte liposomer har et fast forhold og hvor, når nevnte sammensetning er rekonstituert, endres forholdet mellom midlene med ikke mer enn 25% sammenlignet med
5 nevnte sammensetning før lyofilisering.
8. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor liposomens gjennomsnittsdiameter øker med ikke mer enn 25% på volumvektet basis etter lyofilisering og etter rekonstituering av liposomene sammenlignet med nevnte verdi
10 målt før lyofilisering.
9. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor nevnte gjennomsnittsdiameter opprettholdes i minst 6 måneder etter lagring av nevnte sammensetning ved 5° C eller ved 25 °C.
15
10. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor minst 75% av hvert middel blir beholdt etter rekonstituering av nevnte liposomer.
11. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor midler som
20 er innkapslet i nevnte liposomer opprettholdes innkapslet i minst 6 måneder etter lagring av nevnte sammensetning ved 5 °C eller ved 25 °C.
12. Sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor størrelsesfordelingen av liposomene endres med ikke mer enn 25% etter
25 lyofilisering og etter rekonstituering av nevnte liposomer.
13. Fremgangsmåte for å fremstille sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvilken fremgangsmåte omfatter å underkaste til lyofilisering, i nærvær av ekstern kryoprotektant, et vandig medium omfattende gelfase-
30 liposomer som utviser en smeltefasetemperatur (T_c) på minst 37 °C, hvor liposommembranen til nevnte liposomer ikke omfatter mer enn 20 mol% kolesterol og omfatter minst 1 mol% av en fosfatidylglyserol (PG) eller en fosfatidylinositol (PI) eller begge deler, og hvor nevnte liposomer er stabilt assosiert med minst to terapeutiske og / eller diagnostiske midler og inneholder i det vesentlige ingen
35 intern kryoprotektant.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor det vandige mediet omfattende gelfase-liposomene blir frosset ved en temperatur som er under glassovergangstemperaturen (T_g) til mediet.

- 5 15. Fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk sammensetning for administrasjon av terapeutiske og / eller diagnostiske midler til et individ, hvilken fremgangsmåte omfatter rekonstituering av den liposomale sammensetning av hvilket som helst av kravene 1-4 i en farmasøytisk bærer for å oppnå en rekonstituert sammensetning.

10

16. Rekonstituert sammensetning ifølge krav 15 for anvendelse som et medikament.